

2-ベンジルオキシ-5-(2-ブロモアセチル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (280 mg, 0.5 mmol)、2-アミノピリジン (51.8 mg, 0.55 mmol)、炭酸水素ナトリウム (50 mg, 0.6 mmol)、エタノール (10 mL) の混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) で精製して標題化合物の白色固体 (130.3 mg, 46.9%) を得た。次いでこの固体 (108 mg, 0.19 mmol)、10% Pd-C (11 mg)、エタノール (8 mL)、酢酸エチル (8 mL) の混合物を水素雰囲気下、7時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) で精製して標題化合物の白色固体 (18.3 mg, 20.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.90 (1H, dt, $J=6.6, 0.9$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.25 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.04 (1H, dd, $J=8.7, 2.1$ Hz), 8.35 (1H, s), 8.48-8.56 (4H, m), 11.00 (1H, s), 11.41 (1H, s).

例78: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド (化合物番号76)

(1) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヨード-2-メトキシメトキシベンズアミド

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド (4.75 g, 10 mmol)、クロロメチルメチルエーテル (1.14 mL, 15 mmol)、炭酸カリウム (2.76 g, 20 mmol)、アセトン (50 mL) の混合物を8時間加熱還流した。反応混合物を希塩酸にあ

け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、再結晶（*n*-ヘキサン／酢酸エチル）して標題化合物の白色固体（3.96 g, 76.3%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.38 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.40 (2H, s), 10.87 (1H, s).

(2) *N*-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシメトキシ-5-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヨード-2-メトキシメトキシベンズアミド (0.20 g, 0.39 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (8 ml) に溶かし、トリ-*n*-ブチル(2-ピリジル)スズ (0.13 ml, 0.41 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム (32.1 mg, 0.05 mmol) を加え、100°C で1.5時間攪拌した。冷却後、反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1→1：1）で精製して標題化合物の白色粉末 (37.9 mg, 20.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.64 (3H, s), 5.53 (2H, s), 7.23-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.65 (1H, s), 7.77-7.84 (2H, m), 8.20 (2H, s), 8.31 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.68-8.70 (1H, m), 8.83 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.12 (1H, s).

(3) *N*-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ

ー 5 ー (ピリジンー 2 ーイル) ベンズアミド

N ー [3, 5 ービス (トリフルオロメチル) フェニル] ー 2 ーメトキシメトキシ ー 5 ー (ピリジンー 2 ーイル) ベンズアミド (37.9 mg, 0.08 mmol) にメタノール (3 ml)、濃塩酸 (0.5 ml) を加え、2 時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n ーヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して標題化合物の白色粉末 (16.2 mg, 47.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.13 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d d d, $J=7.5, 6.3, 1.2\text{ Hz}$), 7.86–7.91 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.20 (1H, d d, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 8.50 (2H, s), 8.59 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.64–8.66 (1H, m), 10.97 (1H, s), 11.53 (1H, s).

例 79 : N ー [3, 5 ービス (トリフルオロメチル) フェニル] ー 2 ーヒドロキシ ー 5 ーメトキシベンズアミド (化合物番号 77)

原料として、5 ーメトキシサリチル酸、及び 3, 5 ービス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 56.8%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.77 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.10 (1H, d d, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.84 (1H, s), 10.91 (1H, s).

例 80 : N ー [3, 5 ービス (トリフルオロメチル) フェニル] ー 2 ーヒドロキ

シー 5-イソブチリルベンズアミド (化合物番号 79)

(1) 5-アセチル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル

5-アセチルサリチル酸 メチルエステル (5.00 g, 25.7 mmol)、炭酸カリウム (7.10 g, 51.4 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) の混合物を氷浴で冷却した後、沃化メチル (2.5 mL, 40.1 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を懸濁洗浄 (イソプロピルエーテル/n-ヘキサン) して標題化合物の白色結晶 (5.17 g, 96.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.59 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.12 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

(2) 5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル

5-アセチル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル (0.50 g, 2.40 mmol)、tert-ブトキシカリウム (0.81 g, 7.22 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) の混合物を氷浴で冷却した後、沃化メチル (0.5 mL, 8.03 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1 \rightarrow 2:1) で精製して標題化合物の薄黄色オイル (143.1 mg, 25.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.22 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.52 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.13 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

(3) 5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸

5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル(143.1mg, 0.60mmol)をメタノール(5mL)に溶かし、2規定水酸化ナトリウム溶液(1mL)を加え、1時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して標題化合物の白色結晶(134mg, 収率: 定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.22 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.59 (1H, m), 4.15 (3H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.24 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$).

(4) 5-ブチリル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシベンズアミド

原料として、5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.23 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.64 (1H, m), 4.20 (3H, s), 7.18 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.65 (1H, s), 8.19 (2H, s), 8.22 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 8.88 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 9.98 (1H, s).

(5) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-イソブチリルベンズアミド

5-ブチリル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシベンズアミド(143.4mg, 0.33mmol)、2, 4, 6-コリ

ジン (3 ml)、沃化リチウム (53.1 mg, 0.40 mmol) の混合物を1時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を2N塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) で精製し、結晶化 (酢酸エチル/イソプロピルエーテル) して標題化合物の白色結晶 (90.3 mg, 65.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.12 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.66 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.47 (2H, s), 10.93 (1H, s), 11.95 (1H, br s).

例81: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシイソフタラミン酸 メチルエステル (化合物番号81)

原料として、4-ヒドロキシイソフタル酸-1-メチルエステル、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行って、標題化合物を得た。

収率: 91.5%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.85 (3H, s), 7.12 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.02 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.46-8.47 (3H, m), 10.96 (1H, s), 12.03 (1H, br s).

例82: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシイソフタラミン酸 (化合物番号80)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシイソフタラミン酸 メチルエステル (2.85 g, 7 mmol) をメタノール (14

mL)、テトラヒドロフラン (14 mL) の混合溶媒に懸濁し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (14 mL) を滴下、次いで 2 時間加熱還流した。冷却後、2 規定塩酸 (20 mL) を添加し、析出した固体を濾取、水洗、乾燥して標題化合物の白色結晶 (2.68 g, 97.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.10 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.01 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.47 (2H, s), 8.48 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.97 (1H, s), 11.98 (1H, br s).

例 83: N^1, N^3 -ビス [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ヒドロキシイソフタルアミド (化合物番号 82)

4-ヒドロキシイソフタル酸 (182 mg, 1 mmol)、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリン (687 mg, 3 mmol)、三塩化リン ($87\text{ }\mu\text{L}$; 1 mmol)、トルエン (10 mL) を用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物の白色結晶 (151 mg, 25.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.18 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.11 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.50 (2H, s), 8.54 (2H, s), 8.56 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.79 (1H, s), 10.99 (1H, s), 11.84 (1H, br s).

例 84: N^3 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ヒドロキシ- N^1, N^1 -ジメチルイソフタルアミド (化合物番号 83)

(1) 4-ベンジルオキシ- N - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] イソフタラミン酸 メチルエステル

水素化ナトリウム (60%; 1.04 g, 26 mmol) を n -ヘキサンで洗浄して N, N -ジメチルホルムアミド (100 mL) に懸濁し、氷浴で冷却しな

がらN- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ヒドロキシイソフタラミン酸 メチルエステル (8. 15 g, 20 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液を滴下した。滴下終了後、室温で1時間攪拌した後、ベンジルブロミド (4. 45 g, 26 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を加え、60℃で3時間攪拌した。冷却後、反応混合物を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を再結晶 (酢酸エチル/n-ヘキサン) して標題化合物の白色固体 (5. 38 g, 54. 1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3. 87 (3H, s), 5. 33 (2H, s), 7. 33-7. 36 (3H, m), 7. 46 (1H, d, $J=8. 7\text{ Hz}$), 7. 53-7. 56 (2H, m), 7. 82 (1H, s), 8. 15 (1H, dd, $J=8. 7, 2. 1\text{ Hz}$), 8. 25 (1H, d, $J=2. 1\text{ Hz}$) 8. 28 (2H, s), 10. 87 (1H, s).

(2) 4-ベンジルオキシ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] イソフタラミン酸

原料として、4-ベンジルオキシ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] イソフタラミン酸 メチルエステルを用いて例82と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 79. 7%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5. 32 (2H, s), 7. 32-7. 34 (3H, m), 7. 43 (1H, d, $J=8. 7\text{ Hz}$), 7. 52-7. 56 (2H, m), 7. 81 (1H, s), 8. 12 (1H, dd, $J=8. 7, 2. 1\text{ Hz}$), 8. 22 (1H, d, $J=2. 1\text{ Hz}$), 8. 28 (2H, s), 10. 85 (1H, s), 13. 81 (1H, br s).

(3) 4-ベンジルオキシ-N³-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹, N¹-ジメチルイソフタルアミド

4-ベンジル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸(242 mg, 0.50 mmol)、ジメチルアミン塩酸塩(41 mg, 0.50 mmol)、トリエチルアミン(51 mg, 0.50 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に、氷冷下WSC・HCl(95 mg, 0.50 mmol)を加え、その後室温で3時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン:酢酸エチル=1:4)で精製して標題化合物の白色固体(165 mg, 64.9%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.99 (6H, s) 5.29 (2H, s), 7.32-7.38 (4H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 7.73 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.80 (1H, s), 8.28 (2H, s), 10.83 (1H, s).

(4) N³-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-N¹, N¹-ジメチルイソフタルアミド

4-ベンジルオキシ-N³-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹, N¹-ジメチルイソフタルアミド(141 mg, 0.28 mmol)、5% Pd-C(14 mg)のエタノール(5 mL)、酢酸エチル(5 mL)混合溶液を、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧留去して標題化合物の白色固体(106 mg, 91.2%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.98 (6H, s), 7.02 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 7.84 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.46 (2H, s), 11.10 (1H, br s), 11.63 (1H, br s).

例 85 : N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5- (ピペリジン-1-カルボニル) ベンズアミド

(1) 2-ベンジルオキシ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5- (ピペリジン-1-カルボニル) ベンズアミド

原料として、4-ベンジル-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] イソフタラミン酸、及びピペリジンを用いて例 84 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 56.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.53-1.70 (6H, m), 3.44 (2H, br s), 3.70 (2H, br s), 5.26 (2H, s), 7.24 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.52-7.58 (5H, m), 7.66 (2H, s), 7.74 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 10.27 (1H, s).

(2) N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5- (ピペリジン-1-カルボニル) ベンズアミド

原料として、2-ベンジルオキシ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5- (ピペリジン-1-カルボニル) ベンズアミドを用いて例 84 (4) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 96.3% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.51 (4H, br s), 1.60-1.65 (2H, m), 3.47 (4H, br s), 7.04 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.46 (2H, s), 10.99 (1H, s), 11.64 (1H, br s).

例 8 6 : 5 - (4 - ベンジルピペリジン - 1 - カルボニル) - N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド

(1) 2 - ベンジル - 5 - (4 - ベンジルピペリジン - 1 - カルボニル) - N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

原料として、4 - ベンジル - N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] イソフタラミン酸、及び 4 - ベンジルピペリジンを用いて例 8 4 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 7 6 . 7 %

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 1. 18 - 1. 38 (2 H, m), 1. 67 (1 H, b r s), 1. 74 (1 H, b r s), 1. 84 - 1. 93 (1 H, m), 2. 60 (2 H, d, $J = 7. 2 \text{ Hz}$), 2. 83 (1 H, b r s), 3. 10 (1 H, b r s), 3. 78 (1 H, b r s), 4. 59 (1 H, b r s), 5. 34 (2 H, s), 7. 15 - 7. 18 (3 H, m), 7. 24 - 7. 28 (2 H, m), 7. 40 - 7. 46 (4 H, m), 7. 57 - 7. 63 (3 H, m), 7. 65 (1 H, d d, $J = 8. 7, 2. 4 \text{ Hz}$), 7. 96 (2 H, s), 8. 05 (1 H, d, $J = 2. 1 \text{ Hz}$).

(2) N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ヒドロキシ - 5 - (4 - ベンジルピペリジン - 1 - カルボニル) ベンズアミド

原料として、2 - ベンジル - 5 - (4 - ベンジルピペリジン - 1 - カルボニル) - N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミドを用いて例 8 4 (4) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 5 4 . 3 % 白色固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1. 08 - 1. 22 (2 H, m), 1. 59 - 1. 62 (2 H, m), 1. 77 - 1. 80 (1 H, m), 2. 50 - 2. 55 (2 H, m), 2. 87 (2 H, b r s), 3. 75 (1 H, b r), 4. 39 (1 H, b r), 7. 06 (1 H, d, $J = 8. 4 \text{ Hz}$), 7. 17 - 7. 20 (3 H,

m), 7.28 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J=8.4, 2.1$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.47 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.65 (1H, s).

例87: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-ヒドロキシベンズアミド

(1) 2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸

メチル 2-メトキシ-5-スルファモイルベンゾエート (4.91 g, 20 mmol) をメタノール (30 mL) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム溶液 (30 mL, 60 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、析出した固体をろ取して表題化合物の白色固体 (4.55 g, 98.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.89 (3H, s), 7.30 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.32 (2H, s), 7.92 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 13.03 (1H, br).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド

原料として、2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 24.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.97 (3H, s), 7.38 (2H, s), 7.39 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.96 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.43 (2H, s), 10.87 (1H, s).

(3) N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ジメチルスルファモイル-2-メトキシベンズアミド

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド (442 mg, 1.0 mmol)、沃化メチル (710 mg, 5.0 mmol)、炭酸カリウム (415 mg, 3.0 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 懸濁液を3時間加熱還流した。反応混合液を室温まで冷却後水にあげ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン、酢酸エチル (2 : 1) の混合溶媒より再結晶して標題化合物の白色固体 (207 mg, 44.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.62 (6H, s), 3.99 (3H, s), 7.45 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.91 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$) 8.43 (2H, s), 10.90 (1H, s).

(4) N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ジメチルスルファモイル-2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ジメチルスルファモイル-2-メトキシベンズアミドを用いて例80 (5) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.77 (3H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 4.37 (1H, br s), 6.70 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.04 (2H, s).

例88: N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5- (ピロール-1-スルホニル) ベンズアミド (化合物番号87)

(1) N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-メトキシ-

5- (ピロール-1-スルホニル) ベンズアミド

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド (442 mg, 1 mmol)、2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン (159 mg, 1.2 mmol)、酢酸 (5 mL) の混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：2) で精製して標題化合物の白色固体 (436.5 mg, 88.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.96 (3H, s), 6.36 (2H, dd, $J=2.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.37 (2H, dd, $J=2.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.80 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$) 8.18 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.38 (2H, s), 10.92 (1H, s).

(2) N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5- (ピロール-1-スルホニル) ベンズアミド

原料として、N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-メトキシ-5- (ピロール-1-スルホニル) ベンズアミドを用いて例80 (5) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：79.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 6.36 (2H, dd, $J=2.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=2.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.86 (1H, s), 7.99 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$) 8.31 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.42 (2H, s), 10.98 (1H, s).

例 89 : 5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 88)

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミドを用いて例 84 (4) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 98.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 4.79 (2H, br s), 6.76 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 6.76 (1H, s), 7.09 (1H, dd, $J=2.1, 1.2\text{ Hz}$), 7.80 (1H, s), 8.45 (2H, s), 10.30 (1H, br), 10.84 (1H, s).

例 90 : N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、5-ジメチルアミノサリチル酸、及び 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 28.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.85 (6H, s), 6.92 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.62 (1H, s), 10.83 (1H, s).

例 91 : 5-ベンゾイルアミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 90)

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (364 mg, 1 mmol)、ピリジン (95 mg, 1.2 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) の混合物を氷冷し、ベンゾイルクロリド (155 mg, 1.1 mmol) を加え、1 時間攪拌し

た。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製して標題化合物の白色固体（121mg，25.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.04 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.51–7.62 (3H, m), 7.81 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.98 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.49 (2H, s), 10.27 (1H, s), 10.89 (1H, s), 11.07 (1H, s).

例92：N-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]-2-ヒドロキシ-5-[(3-フェニル)ウレイド]ベンズアミド（化合物番号91）

5-アミノ-N-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド（100.2mg，0.28mmol）をアセトニトリル（4ml）溶かし、4-ジメチルアミノピリジン（3mg），フェニルイソシアネート（30 μ l，0.28mmol）を加え、60℃で5分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製して標題化合物の薄褐色固体（54.8mg，41.2%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.93–6.98 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.27 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.34–7.46 (2H, m), 7.50 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.47 (2H, s), 8.56 (1H, s), 8.63 (1H, s), 10.87 (1H, s), 10.89 (1H, s).

例93：N-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]-2-ヒドロキシ-5-[(3-フェニル)チオウレイド]ベンズアミド（化合物番号92）

原料として、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド、及びフェニルイソチオシアネートを用いて例92と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：66.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.00 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.13 (1H, tt, $J=7.5, 1.2\text{ Hz}$), 7.34 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.45-7.51 (3H, m), 7.84 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.47 (2H, s), 9.65 (1H, s), 9.74 (1H, s), 10.84 (1H, s), 11.32 (1H, s).

例94：N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-[(4-ニトロフェニル)ジアゼニル]ベンズアミド (化合物番号93)

原料として、5-[(4-ニトロフェニル)ジアゼニル]サリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：11.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.23 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.87 (1H, s), 8.06 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.44 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.50 (2H, s), 8.53 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.13 (1H, s), 12.14 (1H, br).

例95：N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-({[(4-ピリジン-2-イル)スルファモイル]フェニル}ジアゼニル)ベンズアミド (化合物番号94)

原料として、5-({[(4-ピリジン-2-イル)スルファモイル]フェニル}ジアゼニル)サリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを

用いて例 16 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：7.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.87 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.21–7.23 (1H, m), 7.77 (1H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.87 (1H, s), 7.95–7.98 (3H, m), 8.03–8.07 (4H, m), 8.47 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.49 (2H, s), 11.14 (1H, s), 12.03 (1H, br).

例 96：2-アセトキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロベンズアミド (化合物番号 96)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (1.51 g, 3 mmol)、ピリジン (285 mg, 3.6 mmol) をテトラヒドロフラン (6 mL) に溶解し、氷冷下、アセチルクロリド (234 mg, 3.3 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に 2 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣を n-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (1.06 g, 83.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.22 (3H, s), 7.35 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.37 (2H, s), 11.05 (1H, br s).

例 97：4-アセチルアミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 97)

(1) 4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸

原料として、4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸 メチルエステルを用いて例 82 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.16 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.72 (1H, s), 7.77 (1H, s), 9.57 (1H, s), 12.74 (1H, s).

(2) 4-アセチルアミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド

原料として、4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸、及び 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例24と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.17 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.77-7.82 (3H, m), 8.45-8.49 (2H, m), 9.66 (1H, s), 10.68 (1H, s).

(3) 4-アセチルアミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、4-アセチルアミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドを用いて例80と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：72.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.17 (3H, s), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.44 (2H, s), 9.45 (1H, s), 11.16 (1H, br s), 11.63 (1H, br s).

例98：N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号98)

原料として、4-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 55.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.05–7.08 (2H, m), 7.84–7.87 (2H, m), 8.45 (2H, s), 10.84 (1H, s) 11.64 (1H, br s).

例99: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-2-ブロモフェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号99)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-2-ブロモアニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 14.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.11 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 9.03 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 11.26 (1H, br s).

例100: N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号100)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 3.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.03 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43–7.48 (2H, m), 6.61 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.36 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 11.31 (1H, s).

例 101 : N- [2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 101)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 2, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 24. 0 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7. 03 (1H, d, $J=8. 7\text{ Hz}$), 7. 65 (1H, dd, $J=8. 7, 2. 7\text{ Hz}$), 7. 76 (1H, d, $J=8. 4\text{ Hz}$), 8. 03 (1H, d, $J=8. 1\text{ Hz}$) 8. 11 (1H, d, $J=2. 7\text{ Hz}$), 8. 74 (1H, s), 11. 02 (1H, s), 12. 34 (1H, s).

例 102 : N- [2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド (化合物番号 102)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び 2, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 1. 5 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2. 36 (3H, s), 6. 97 (1H, d, $J=8. 4\text{ Hz}$), 7. 23 (1H, s), 7. 32 (1H, dd, $J=8. 4, 1. 5\text{ Hz}$), 7. 57 (1H, d, $J=8. 4\text{ Hz}$), 7. 83 (1H, d, $J=8. 4\text{ Hz}$), 8. 46 (1H, s), 8. 69 (1H, s), 11. 19 (1H, s).

例 103 : 2-アセトキシ-N- [2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-クロロベンズアミド (化合物番号 103)

原料として、N- [2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、及びアセチルクロリドを用いて例 96 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 6. 6 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2. 35 (3H, s), 7. 17 (1H, d, J

= 8.7 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.60 (1H, s), 8.73 (1H, s).

例104: 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号104)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 58.0%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.74 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.1 Hz), 10.76 (1H, s), 12.22 (1H, s).

例105: 5-クロロ-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号105)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 21.5%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.80-7.85 (2H, m), 7.97 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.26 (1H, d, J = 8.4 Hz), 10.80 (1H, s), 12.26 (1H, s).

例106: 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号106)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 50.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.48–7.52 (1H, m), 7.59 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.62 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.92–7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.20 (1H, s), 10.64 (1H, s), 11.60 (1H, s).

例107: 5-クロロ-N-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号107)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 71.7% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.46 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.58 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.49 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 10.82 (1H, s), 12.13 (1H, br s).

例108: 5-クロロ-N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号108)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 72.1% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 7.03 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=9.9\text{ Hz}$), 7.62 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.92–7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.20 (1H, s), 10.64 (1H, s), 11.60 (1H, s).

z), 7.90 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.99–8.03 (1H, m), 8.21 (1H, dd, $J=6.6, 2.4$ Hz), 10.63 (1H, s), 11.58 (1H, s).

例109: 5-ブロモ-N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号109)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 37.4%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.98 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.68 (1H, s), 11.52 (1H, br s).

例110: 5-クロロ-N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号110)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.0%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.04 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J=11.4, 2.1$ Hz), 7.99 (1H, s), 10.73 (1H, s), 11.46 (1H, s).

例111: 5-ブロモ-N-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号111)

ル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 1 1 1)

原料として、5 - ブロモサリチル酸、及び 3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 73.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.99 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.16 (1H, s), 8.28 (1H, s), 10.69 (1H, s), 11.45 (1H, s).

例 1 1 2 : 5 - クロロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 1 1 2)

原料として、5 - クロロサリチル酸、及び 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 77.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.58 - 7.61 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 10.90 (1H, s), 12.23 (1H, s).

例 1 1 3 : 5 - クロロ - N - [2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 1 1 3)

原料として、5 - クロロサリチル酸、及び 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 49.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.09 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d,

$J = 3.0 \text{ Hz}$), 8.88 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 11.14 (1H, s), 12.39 (1H, s).

例 114 : 5-ブロモ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 114)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 34.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.04 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.56 (1H, ddd, $J = 8.1, 2.4, 1.2 \text{ Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7 \text{ Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J = 8.1, 1.2 \text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 8.87 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 11.12 (1H, s), 12.42 (1H, s).

例 115 : 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号 115)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 44.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.04 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7 \text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 8.23-8.24 (2H, m), 8.43 (1H, d, $J = 1.2 \text{ Hz}$), 11.02 (1H, s), 11.30 (1H, br).

例 116 : 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号 116)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ニトロ-5-(トリフルオロメ

チル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 8. 1 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7. 08 (1H, d, $J=9. 0\text{ Hz}$), 7. 53 (1H, dd, $J=8. 7, 2. 7\text{ Hz}$), 7. 73 (1H, dd, $J=8. 4, 1. 8\text{ Hz}$), 7. 95 (1H, d, $J=3. 0\text{ Hz}$), 8. 36 (1H, d, $J=8. 7\text{ Hz}$), 9. 01 (1H, d, $J=1. 8\text{ Hz}$), 12. 04 (1H, s), 12. 20 (1H, s).

例 117: 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号 117)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 49. 7 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6. 99 (1H, d, $J=8. 7\text{ Hz}$), 7. 60 (1H, dd, $J=8. 7, 2. 4\text{ Hz}$), 7. 92 (1H, d, $J=2. 7\text{ Hz}$), 8. 16 (2H, s), 8. 42 (1H, s), 10. 93 (1H, s), 11. 36 (1H, s).

例 118: 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号 118)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-メチル-3-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 14. 5 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2. 36 (3H, d, $J=1. 2\text{ Hz}$), 7. 05 (1H, d, $J=8. 7\text{ Hz}$), 7. 46 (1H, t, $J=8. 1\text{ Hz}$), 7. 50 (1H, dd, $J=8. 7, 2. 7\text{ Hz}$), 7. 60 (1H, d, $J=7. 2\text{ Hz}$), 7. 99 (1H, d, $J=7. 2\text{ Hz}$), 8. 00 (1H, d, $J=2. 7\text{ Hz}$).

4 H z), 10.43 (1 H, s), 12.08 (1 H, s).

例 119 : 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号 119)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 80.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.01 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.44 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.47 (1 H, dd, $J=9.0, 2.7$ Hz), 7.84 (1 H, dd, $J=8.4, 2.1$ Hz), 7.92 (1 H, d, $J=2.7$ Hz), 8.13 (1 H, d, $J=2.1$ Hz), 10.65 (1 H, s), 11.68 (1 H, br).

例 120 : 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号 120)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 73.3%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.39 (3 H, s), 7.07 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.44-7.54 (3 H, m), 7.99 (1 H, d, $J=3.0$ Hz), 8.43 (1 H, s), 10.52 (1 H, s), 12.17 (1 H, br s).

例 121 : 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号 121)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：79.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.02 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.92 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.47 (1H, s), 11.78 (1H, s).

例122: 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号122)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：58.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.85 (3H, s), 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.03 (1H, s), 7.57-7.61 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.57 (1H, s), 11.56 (1H, s).

例123: 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号123)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：71.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.99 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.47-7.51 (1H, m), 7.61 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.82 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 11.03 (1H, s), 12.19 (1H, s).

例 1 2 4 : 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2ベンズアミド (化合物番号 1 2 4)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 83.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 4.00 (3H, s), 7.08 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.47-7.52 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.83 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.05 (1H, s), 12.17 (1H, s).

例 1 2 5 : 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号 1 2 5)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 79.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.57 (3H, s), 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 10.79 (1H, s), 12.26 (1H, s).

例 1 2 6 : 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号 1 2 6)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.86–1.91 (4H, m), 3.20–3.26 (4H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.54 (1H, s), 12.21 (1H, s).

例127：5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号127)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.90 (4H, dd, $J=4.5, 4.2\text{ Hz}$), 3.84 (4H, dd, $J=4.8, 4.2\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.48 (2H, s), 7.61 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.90 (1H, s), 11.21 (1H, s), 12.04 (1H, s).

例128：5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号128)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：75.0%、白色固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.04 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.74 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.95 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

0 Hz), 10.65 (1H, s), 11.59 (1H, s).

例129: 5-ブロモ-N-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号129)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 34.9%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.04 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.79 (1H, dd, $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 11.15 (1H, s), 12.42 (1H, s).

例130: 2-アセトキシ-5-クロロ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号130)

原料として、5-クロロ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド、及びアセチルクロリドを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 34.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): δ 2.39 (3H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.37 (1H, ddd, $J=8.7, 2.4, 0.6\text{ Hz}$), 7.51-7.56 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.85 (1H, s), 8.94 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$).

例131: N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド (化合物番号131)

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

チル) アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 31.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.98 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.21 (1H, dd, $J=9.0, 3.3\text{ Hz}$), 8.82 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.93 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 12.18 (1H, s).

例 1 3 2 : N- [2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド (化合物番号 1 3 2)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 15.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.36 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.26-7.31 (2H, m), 7.37 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.65 (1H, br s), 8.80 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 11.33 (1H, br s).

例 1 3 3 : N- [2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアミド (化合物番号 1 3 3)

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 56.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.77 (3H, s), 6.91 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.20 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.52-7.54 (3H, m), 10.33 (1H, s), 11.44 (1H, s).

例 1 3 4 : N- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド (化合物番号 1 3 4)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 7 0 . 4 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2. 2 9 (3H, s), 6. 91 (1H, d, $J=8. 3 \text{ Hz}$), 7. 2 7 (1H, d d d, $J=8. 3, 2. 2, 0. 6 \text{ Hz}$), 7. 7 1 (1H, d, $J=2. 2 \text{ Hz}$), 7. 7 2 (1H, d, $J=8. 5 \text{ Hz}$), 8. 0 2 (1H, d d, $J=8. 5, 2. 5 \text{ Hz}$), 8. 3 3 (1H, d, $J=2. 5 \text{ Hz}$), 10. 6 4 (1H, s), 11. 2 5 (1H, s).

例 1 3 5 : 2-ヒドロキシ-5-メチル-N- [4-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号 1 3 5)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び4-メチル-3- (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 6 3 . 7 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2. 2 9 (3H, s), 2. 4 2 (3H, s), 6. 8 9 (1H, d, $J=8. 4 \text{ Hz}$), 7. 2 6 (1H, d d d, $J=8. 4, 2. 1, 0. 6 \text{ Hz}$), 7. 4 4 (1H, d, $J=8. 1 \text{ Hz}$), 7. 7 5 (1H, d, $J=2. 1 \text{ Hz}$), 7. 8 6 (1H, d d, $J=8. 4, 1. 8 \text{ Hz}$), 8. 1 3 (1H, d, $J=2. 1 \text{ Hz}$), 10. 5 0 (1H, s), 11. 4 2 (1H, s).

例 1 3 6 : 2-ヒドロキシ-5-メチル-N- [2-メチル-5- (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号 1 3 6)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-メチル-5- (トリフルオロメ

チル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 14.2%、白色固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 6.94 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.27 (1H, ddd, $J=8.4, 2.4, 0.6\text{ Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.46 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 10.55 (1H, s), 11.72 (1H, s).

例137: 2-ヒドロキシ-N-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチルベンズアミド (化合物番号137)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.1%、微黄色固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.35 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.88 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=8.1, 1.8\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.92 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 10.42 (1H, s), 11.54 (1H, s).

例138: 2-ヒドロキシ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチルベンズアミド (化合物番号138)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 77.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.35 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$),

7. 25–7. 28 (2H, m), 7. 36 (1H, d d d, $J=8.4, 2.1, 0.9$ Hz), 8. 65 (1H, b r s), 8. 73 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11. 69 (1H, s).

例 139 : 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-フェニルベンズアミド (化合物番号 139)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及びアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 68. 8 %

mp 229–230°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6. 96 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7. 12–7. 18 (1H, m), 7. 35–7. 41 (2H, m), 7. 58 (1H, d d, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7. 67–7. 71 (2H, m), 8. 08 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 10. 43 (1H, s), 11. 87 (1H, s).

例 140 : 5-ブロモ-N-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 140)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-クロロアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 63. 1 %

mp 231–232°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6. 97 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7. 19–7. 22 (1H, m), 7. 38–7. 43 (1H, m), 7. 57–7. 63 (2H, m), 7. 91–7. 92 (1H, m), 8. 01 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 10. 49 (1H, s), 11. 64 (1H, s).

例 141 : 5-ブロモ-N-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシベンズア

ミド (化合物番号 1 4 1)

本化合物は、市販化合物である。

販売元：東京化成社

カタログコード番号：B 0 8 9 7

例 1 4 2 : 5-クロロ-N-(2, 5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 1 4 2)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2, 5-ジクロロアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：10. 8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7. 08 (1H, d, $J=9. 0\text{ Hz}$), 7. 24-7. 28 (1H, m), 7. 50-7. 54 (1H, m), 7. 61 (1H, dd, $J=9. 0, 3. 0\text{ Hz}$), 7. 97 (1H, d, $J=2. 7\text{ Hz}$), 8. 58 (1H, d, $J=2. 4\text{ Hz}$), 11. 02 (1H, s), 12. 35 (1H, br s).

例 1 4 3 : 5-ブロモ-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 1 4 3)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 3, 4-ジクロロアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：58. 2%

mp 249-251°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6. 97 (1H, d, $J=8. 7\text{ Hz}$), 7. 57-7. 70 (3H, m), 7. 98 (1H, d, $J=2. 7\text{ Hz}$), 8. 10 (1H, d, $J=2. 4\text{ Hz}$), 10. 54 (1H, s), 11. 55 (1H, s).

例 1 4 4 : 5-ブロモ-N-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ

ベンズアミド (化合物番号 144)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジフルオロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 36.3%

mp 259–261°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.96–7.04 (2H, m), 7.45–7.54 (2H, m), 7.58 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 10.60 (1H, s) 11.48 (1H, s).

例145: 2-アセトキシ-N-(3, 5-ジクロロフェニル) ベンズアミド (化合物番号172)

原料として、o-アセチルサリチル酸クロリド、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.5%

mp 167–168°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.35 (3H, s), 7.14–7.18 (2H, m), 7.35–7.40 (1H, m), 7.52–7.57 (3H, m), 7.81 (1H, dd, $J=7.8, 1.8\text{ Hz}$), 8.05 (1H, br s).

例146: N-(3, 5-ジクロロフェニル) – 2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号145)

原料として、2-アセトキシ-N-(3, 5-ジクロロフェニル) ベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 60.3%

mp 218–219°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.95–7.02 (2H, m), 7.35

— 7. 36 (1H, m), 7. 42—7. 47 (1H, m), 7. 83—7. 87 (3H, m), 10. 54 (1H, s), 11. 35 (1H, s).

例147: N—(3, 5—ジクロロフェニル)—5—フルオロ—2—ヒドロキシベンズアミド (化合物番号146)

原料として、5—フルオロサリチル酸、及び3, 5—ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 33. 3%

mp 258—260°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7. 00—7. 05 (1H, m), 7. 28—7. 37 (2H, m), 7. 63 (1H, dd, $J=9. 3, 3. 3\text{ Hz}$), 7. 84 (2H, d, $J=2. 1\text{ Hz}$), 10. 56 (1H, s), 11. 23 (1H, s).

例148: 5—クロロ—N—(3, 5—ジクロロフェニル)—2—ヒドロキシベンズアミド (化合物番号147)

原料として、5—クロロサリチル酸、及び3, 5—ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 41. 2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7. 03 (1H, d, $J=9. 0\text{ Hz}$), 7. 36—7. 37 (1H, m), 7. 48 (1H, dd, $J=8. 7, 2. 7\text{ Hz}$), 7. 83—7. 84 (3H, m), 10. 56 (1H, s), 11. 44 (1H, s).

例149: 5—ブロモ—N—(3, 5—ジクロロフェニル)—2—ヒドロキシベンズアミド (化合物番号148)

原料として、5—ブロモサリチル酸、及び3, 5—ジクロロアニリンを用いて

例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.6%

mp 243–244°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.36–7.37 (1H, m), 7.59 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.56 (1H, s), 11.46 (1H, s).

例 150: N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド (化合物番号 149)

原料として、5-ヨードサリチル酸、及び 3, 5-ジクロロアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.4%

mp 244–245°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.84 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.35–7.37 (1H, m), 7.72 (1H, dd, $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 10.55 (1H, s), 11.45 (1H, s).

例 151: 3, 5-ジブロモ-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 150)

原料として、3, 5-ジブロモサリチル酸、及び 3, 5-ジクロロアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.2%

mp 181–182°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.42–7.43 (1H, m), 7.80 (2H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.1

7 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 10.82 (1H, s).

例152: 4-クロロ-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号151)

原料として、4-クロロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 57.2%

mp 255-256°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.03-7.06 (2H, m), 7.34-7.36 (1H, m), 7.82-7.85 (3H, m), 10.51 (1H, s), 11.70 (1H, br s).

例153: N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド (化合物番号152)

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 83.1%

mp 232-233.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.16 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.37-7.39 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.29 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$ Hz), 8.65 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 10.83 (1H, s).

例154: N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド (化合物番号153)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：71.0%

mp 216–217°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.28 (3H, s), 6.90 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$), 7.34–7.36 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 10.52 (1H, s), 11.15 (1H, s).

例155: N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアミド (化合物番号154)

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：29.8%

mp 230–232°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.76 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.35–7.36 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 10.55 (1H, s), 10.95 (1H, s).

例156: 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-(3, 4, 5-トリクロロフェニル)ベンズアミド (化合物番号155)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 4, 5-トリクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：78.6%

mp 297–299°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.98 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.03 (1H, s), 10.58 (1H, s), 11.49 (1H, s).

例 1 5 7 : 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル) ベンズアミド (化合物番号 1 5 6)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

2 2. 5 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6. 9 6 (1H, d, $J=8. 7 \text{ Hz}$), 7. 5 8 (1H, dd, $J=8. 7, 2. 4 \text{ Hz}$), 7. 7 6 (2H, s), 8. 0 1 (1H, d, $J=2. 4 \text{ Hz}$), 10. 0 3 (1H, s), 10. 3 6 (1H, s), 11. 6 7 (1H, brs).

例 1 5 8 : 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル) ベンズアミド (化合物番号 1 5 7)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 5 8. 6 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7. 0 7 (1H, d, $J=8. 7 \text{ Hz}$), 7. 5 3 (1H, dd, $J=8. 7, 2. 7 \text{ Hz}$), 7. 9 1 (1H, d, $J=2. 7 \text{ Hz}$), 10. 3 8 (1H, brs), 11. 7 4 (1H, brs).

例 1 5 9 : 5-ブロモ-N-(3, 5-ジニトロフェニル) 2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 1 5 8)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 3, 5-ジニトロアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 3 2. 2 %

mp 2 5 8-2 6 0°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6. 9 8-7. 0 2 (1H, m), 7. 5 9

— 7. 63 (1H, m), 7. 96—7. 97 (1H, m), 8. 56—8. 58 (1H, m), 9. 03—9. 05 (2H, m), 11. 04 (1H, s), 11. 39 (1H, br s).

例160: N—{2, 5—ビス [(1, 1—ジメチル) エチル] フェニル} —5—クロロ—2—ヒドロキシベンズアミド (化合物番号159)

原料として、5—クロロサリチル酸、及び2, 5—ビス [(1, 1—ジメチル) エチル] アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 75. 7%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1. 27 (9H, s), 1. 33 (9H, s), 7. 04 (1H, d, $J=9. 0\text{ Hz}$), 7. 26 (1H, dd, $J=8. 4, 2. 1\text{ Hz}$), 7. 35—7. 38 (2H, m), 7. 49 (1H, dd, $J=8. 7, 2. 7\text{ Hz}$), 8. 07 (1H, d, $J=2. 4\text{ Hz}$), 10. 22 (1H, s), 12. 38 (1H, br s).

例161: 5—クロロ—N—[5—(1, 1—ジメチル) エチル—2—メトキシフェニル] —2—ヒドロキシベンズアミド (化合物番号160)

原料として、5—クロロサリチル酸、及び5—[(1, 1—ジメチル) エチル] —2—メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 89. 5%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1. 28 (9H, s), 3. 33 (3H, s), 7. 01 (1H, d, $J=8. 7\text{ Hz}$), 7. 05 (1H, d, $J=9. 0\text{ Hz}$), 7. 11 (1H, dd, $J=8. 7, 2. 4\text{ Hz}$), 7. 47 (1H, dd, $J=9. 0, 3. 0\text{ Hz}$), 7. 99 (1H, d, $J=3. 0\text{ Hz}$), 8. 49 (1H, d, $J=2. 4\text{ Hz}$), 10. 78 (1H, s), 12. 03 (1H, s).

例162: 5—ブロモ—N—(3, 5—ジメチルフェニル) —2—ヒドロキシベ

ンズアミド (化合物番号 161)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 3, 5-ジメチルアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 58. 1%

mp 188-190°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2. 28 (6H, s), 6. 80 (1H, s), 6. 96 (1H, d, $J=8. 7\text{ Hz}$), 7. 33 (2H, s), 7. 58 (1H, dd, $J=9. 0, 2. 4\text{ Hz}$), 8. 10 (1H, d, $J=2. 4\text{ Hz}$), 10. 29 (1H, s), 11. 93 (1H, br s).

例 163: N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 162)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 34. 1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1. 26 (18H, s), 6. 99 (1H, d, $J=8. 7\text{ Hz}$), 7. 29 (1H, t, $J=1. 8\text{ Hz}$), 7. 39 (1, dd, $J=9. 0, 2. 4\text{ Hz}$), 7. 41 (2H, d, $J=1. 5\text{ Hz}$), 7. 51 (1H, d, $J=2. 1\text{ Hz}$), 7. 81 (1H, br s), 12. 01 (1H, s).

例 164: N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -5-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 163)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45. 2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1. 30 (18H, s), 6. 95 (1H, d, $J=8. 7\text{ Hz}$), 7. 20 (1H, t, $J=1. 5\text{ Hz}$), 7. 56 (2H,

d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 10.39 (1H, s), 11.98 (1H, s).

例165: 5-クロロ-2-ヒドロキシ-(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) ベンズアミド (化合物番号164)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 77.5%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.23 (6H, s), 1.24 (6H, s), 1.64 (4H, s), 2.19 (3H, s), 7.13 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.49 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.67 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 10.23 (1H, s), 12.26 (1H, s).

例166: N-(ビフェニル-3-イル)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号165)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノビフェニルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 75.6%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.04 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.35-7.44 (1H, m), 7.45-7.54 (5H, m), 7.65-7.68 (2H, m), 7.72 (1H, dt, $J=7.2, 1\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.03 (1H, m), 10.50 (1H, s), 11.83 (1H, brs).

例 1 6 7 : 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(4-メトキシビフェニル-3-イル)ベンズアミド (化合物番号 1 6 6)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-4-メトキシビフェニルを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 3 7 . 0 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3. 9 5 (3H, s), 7. 0 8 (1H, d, $J=8. 7 \text{ Hz}$), 7. 2 0 (1H, d, $J=8. 4 \text{ Hz}$), 7. 3 4 (1H, t, $J=7. 2 \text{ Hz}$), 7. 4 0-7. 5 0 (4H, m), 7. 6 2 (1H, d, $J=8. 7 \text{ Hz}$), 8. 0 0 (1H, d, $J=3. 0 \text{ Hz}$), 8. 7 7 (1H, d, $J=2. 1 \text{ Hz}$), 10. 9 2 (1H, s), 12. 0 9 (1H, s).

例 1 6 8 : 5-ブロモ-N-(2, 5-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 1 6 7)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2, 5-ジメトキシアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 3 9 . 7 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3. 7 2 (3H, s), 3. 8 4 (3H, s), 6. 6 6 (1H, d d d, $J=9. 0, 3. 0, 0. 6 \text{ Hz}$), 6. 9 9-7. 0 3 (2H, m), 7. 5 8 (1H, d d d, $J=9. 0, 2. 7, 0. 6 \text{ Hz}$), 8. 1 0 (1H, d d, $J=2. 4, 0. 6 \text{ Hz}$), 8. 1 2 (1H, d, $J=3. 0 \text{ Hz}$), 10. 8 7 (1H, s), 12. 0 8 (1H, s).

例 1 6 9 : 5-ブロモ-N-(3, 5-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 1 6 8)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジメトキシアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：40.3%

mp 207–209°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.75 (6H, s), 6.30–6.32 (1H, m), 6.94–6.97 (3H, m), 7.57 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.32 (1H, s), 11.78 (1H, s).

例170：5-クロロ-N-(3-アセチルフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号169)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アセチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：80.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.60 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.54 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.76 (1H, dq, $J=7.8, 0.9\text{ Hz}$), 7.96–8.00 (2H, m), 8.30 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 10.56 (1H, s), 11.75 (1H, s).

例171：5-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシ)ベンゾイル]アミノ}イソフタル酸 ジメチルエステル (化合物番号170)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び5-アミノイソフタル酸 ジメチルエステルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：74.1%

mp 254–256°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.92 (6H, s), 6.97 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.24–8.25 (1H, m), 8.62

(2H, m), 10.71 (1H, s), 11.57 (1H, s).

例172: N- {4- [3- (2, 3-ジクロロフェニル) チオウレイド] フェニル} -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号171)

本化合物は、市販化合物である。

販売元: Maybridge社

カタログ番号: RDR 01434

例173: N- {2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド (化合物番号173)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 61.1%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.27 (9H, s), 1.33 (9H, s), 2.28 (3H, s), 6.89 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 10.15 (1H, s), 11.98 (1H, br s).

例174: 2-アセトキシ-N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -5-クロロベンズアミド (化合物番号174)

原料として、N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、及びアセチルクロリドを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 66.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): δ 1.34 (18H, s), 2.36 (3H, s), 7.12 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$),

7.44 (2H, d, $J=1.2$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.98 (1H, s).

例175: N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド (化合物番号175)

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 46.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.37 (18H, s), 7.13 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.32 (1H, t, $J=1.8$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=1.8$ Hz), 8.07 (1H, s), 8.33 (1H, dd, $J=9.3, 2.1$ Hz), 8.59 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 13.14 (1H, s).

例176: N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド (化合物番号176)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35 (18H, s), 2.35 (3H, s), 6.94 (1H, d, $H=8.4$ Hz), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.88 (1H, s), 11.86 (1H, s).

例177: N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアミド (化合物番号177)

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：12.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.56 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.52–7.56 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.95 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 11.29 (1H, s), 11.63 (1H, s).

例178：2-アセトキシ-5-クロロ-N-[5-(1,1-ジメチル)エチル-2-メトキシフェニル]ベンズアミド (化合物番号178)

原料として、5-クロロ-N-[5-(1,1-ジメチル)エチル-2-メトキシフェニル]エチル-2-ヒドロキシベンズアミド、及びアセチルクロリドを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：87.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35 (9H, s), 2.37 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.66 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.93 (1H, s).

例179：N-[5-(1,1-ジメチル)エチル-2-メトキシフェニル]-2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド (化合物番号178)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び5-(1,1-ジメチル)エチル-2-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：84.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35 (9H, s), 2.34 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$), 7.27 (1H, br s), 8.

4.8 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.61 (1H, br s), 11.95 (1H, s).

例180: 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-(チアゾール-2-イル)ベンズアミド (化合物番号180)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノチアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.0%

mp 212°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.94 (1H, br d, $J=8.0$ Hz), 7.25 (1H, br d, $J=3.2$ Hz), 7.56 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J=2.8$ Hz).

例181: 5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号186)

(1) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール

1-ブロモ-3,3-ジメチル-2-ブタノン (5.03 g, 28.1 mmol)、チオウレア (2.35 g, 30.9 mmol)、エタノール (30 mL) の混合物を1.5時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にかけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 \rightarrow 1:1) で精製して標題化合物の黄白色粉末 (3.99 g, 90.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 1.26 (9H, s), 4.96 (2H, br s), 6.09 (1H, s).

(2) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]}

チアゾール-2-イル} ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸、及び2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾールを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.31 (9H, s), 2.44 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.72 (1H, br s).

(3) 5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド

2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} ベンズアミド (100.1 mg, 0.25 mmol) をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶かし、2規定水酸化ナトリウム (0.2 mL) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を結晶化 (イソプロピルエーテル/*n*-ヘキサン) して標題化合物の白色粉末 (70.1 mg, 78.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.30 (9H, s), 6.80 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 7.57 (1H, br s), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.82 (1H, br s), 13.27 (1H, br s).

例182: 5-ブロモ-N-{5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号181)

(1) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} ベンズアミド

2-アセトキシ-5-ブロモ-N- {4- [(1, 1-ジメチル) エチル] イミダゾール-2-イル} ベンズアミド (0.20 g, 0.50 mmol) をアセトニトリル (10 mL) に溶かし、N-ブロモスクシンイミド (97.9 mg, 0.55 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して標題化合物を粗生成物として得た。

(2) 5-ブロモ-N- {5-ブロモ-4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ-N- {5-ブロモ-4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} ベンズアミドを用いて例2 (2) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 90.9% (2工程)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.42 (9H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 8.02 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.79 (1H, br s), 12.00 (1H, br s).

例183: 5-ブロモ-N- [5-ブロモ-4- (トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル] -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号182)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-ブロモ-4- (トリフルオロメチル) チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た (2-アミノ-5-ブロモ-4- (トリフルオロメチル) チアゾール: J. Heterocycl. Chem., 1991, 28, 1017. 参照)。

収率: 22.4%

mp 215°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.00 (1H, d, $J=8.8$ Hz),

7.61 (1H, dd, $J=8.8, 2.8$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

例184: 5-クロロ-N-{5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド

(1) α -ブロモ-ピバロイルアセトニトリル

ピバロイルアセトニトリル (1.00 g, 7.99 mmol) を四塩化炭素 (15 mL) に溶かし、N-ブロモスクシンイミド (1.42 g, 7.99 mmol) を加え、15分間加熱還流した。冷却後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製して標題化合物の黄褐色オイル (1.43 g, 87.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (9H, s), 5.10 (1H, s).

(2) 2-アミノ-5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール

原料として、 α -ブロモ-ピバロイルアセトニトリル、及びチオウレアを用いて例181(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 66.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.41 (9H, s), 5.32 (2H, s).

(3) 5-クロロ-N-{5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 63.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.43 (9H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 12.31 (2H, br).

例 185: 5-ブロモ-N- {5-シアノ-4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 184)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-シアノ- {4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール} を用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 61.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.43 (9H, s), 7.00 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 11.75 (1H, br), 12.43 (1H, br).

例 186: 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N- (5-メチルチアゾール-2-イル) ベンズアミド (化合物番号 185)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-メチルチアゾールを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.33 (3H, s), 6.91 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$).

例 187: 5-ブロモ-N- (4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 187)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ジメチルチア

ゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：14.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 6.89 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 13.23 (1H, br s).

例188：5-ブロモ-N-(5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号188)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-メチル-4-フェニルチアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た (2-アミノ-5-メチル-4-フェニルチアゾール：Yakugaku Zasshi, 1961, 81, 1456. 参照)。

収率：27.7%

mp 243-244°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2.47 (3H, s), 6.92 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.36-7.41 (1H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.53 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.57-7.61 (2H, m), 8.16 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

例189：5-ブロモ-N-[4-メチル-5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号189)

原料として、(4-フルオロフェニル)アセトンを用いて例184(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：28.8% (3工程)

(1) α -ブロモ-(4-フルオロフェニル)アセトン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.33 (3H, s), 5.41 (1H, s), 7.07 (2H, t, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43 (2H, dd, $J=8.7, 5.$

1 H z).

(2) 2-アミノ-4-メチル-5-(4-フルオロフェニル)チアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.27 (3H, s), 4.88 (2H, s), 7.07 (2H, t, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.32 (2H, dd, $J=8.7, 5.4\text{ Hz}$).

(3) 5-ブロモ-N-[4-メチル-5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.36 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.33 (2H, t, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.52-7.59 (3H, m), 8.06 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 12.01-13.65 (2H, br).

例190: 5-ブロモ-N-{4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号190)

原料として、3-(トリフルオロメチル)フェニルアセトンを用いて例184

(1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 39.8% (3工程)

(1) α -ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニルアセトン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.38 (3H, s), 5.43 (1H, s), 7.52 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.61-7.66 (2H, m), 7.69-7.70 (1H, m).

(2) 2-アミノ-4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.32 (3H, s), 4.95 (2H, s), 7.46-7.56 (3H, m), 7.59-7.61 (1H, m).

(3) 5-ブロモ-N-{4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェ

ニル] チアゾール-2-イル} - 2-ヒドロキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.40 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.71-7.84 (4H, m), (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 12.09 (1H, br), 12.91-13.63 (1H, br).

例191: 5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-エチルチアゾール-2-イル} - 2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号191)

原料として、2,2-ジメチル-3-ヘキサノンを用いて例184(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 17.0% (3工程)

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-エチルチアゾール
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.21 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.32 (9H, s), 2.79 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.63 (2H, br s).

(3) 5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-エチルチアゾール-2-イル} - 2-ヒドロキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.32 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.41 (9H, s), 2.88 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 11.46 (2H, br).

例192: 5-ブロモ-N-(4-エチル-5-フェニルチアゾール-2-イル) - 2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号192)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-エチル-5-フェニルチアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 17.4%

mp 224–225°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.24 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.70 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.95 (1H, brd, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.39–7.42 (1H, m), 7.45–7.51 (4H, m), 7.56 (1H, brd, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 11.98 (1H, brs).

例193: 5-ブロモ-N-(4-エチル-5-イロプロピルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号193)

原料として、ベンジルイソプロピルケトンを用いて例184(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4.4% (3工程)

(2) 2-アミノ-4-エチル-5-イロプロピルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.23 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.05 (1H, m), 4.94 (2H, s), 7.28–7.41 (5H, m).

(3) 5-ブロモ-N-(4-エチル-5-イロプロピルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.26 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.15 (1H, m), 6.98 (1H, brs), 7.43–7.53 (5H, m), 7.59 (1H, brs), 8.08 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 11.90 (1H, brd), 13.33 (1H, brd).

例194: 5-ブロモ-N-(4-ブチル-5-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号194)

原料として、1-フェニル-2-ヘキサノンを用いて例184(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 52.6% (3工程)

(1) α -ブロモ-1-フェニル-2-ヘキサノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.85 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.19–1.32 (2H, m), 1.50–1.60 (2H, m), 2.59 (2H, td, $J=7.5, 3.9\text{ Hz}$), 5.44 (1H, s), 7.34–7.45 (5H, m).

(2) 2-アミノ-4-ブチル-5-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.89 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.28–1.41 (2H, m), 1.61–1.71 (2H, m), 2.56–2.61 (2H, m), 4.87 (2H, s), 7.25–7.40 (5H, m).

(3) 5-ブロモ-N-(4-ブチル-5-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.85 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.23–1.35 (2H, m), 1.59–1.69 (2H, m), 2.70 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.39–7.59 (6H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.93 (1H, br), 13.18–13.59 (1H, br).

例195: 5-クロロ-N-{4-(1,1-ジメチル)エチル-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号195)

(1) α -ブロモジピバロイルメタン

ジピバロイルメタン (1.00 g, 5.42 mmol) を四塩化炭素 (10 mL) に溶かし、N-ブロモスクシンイミド (965.8 mg, 5.42 mmol) を加え、2時間加熱還流した。冷却後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧留去して表題化合物の白色結晶 (1.42 g, quant) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.27 (18H, s), 5.67 (1H, s).

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル]-5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール

α -ブロモジピバロイルメタン (1.42 g)、チオウレア (451.8 mg)、エタノール (15 mL) の混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を結晶化 (ジクロロメタン/ヘキサン) して標題化合物の白色結晶 (1.23 g, 94.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.26 (9H, s), 1.29 (9H, s), 5.03 (2H, s).

(3) 5-クロロ-N-{4-(1, 1-ジメチル) エチル-5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド

5-ブロモサリチル酸 (0.20 g, 0.92 mmol)、2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル]-5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール (221.5 mg, 0.92 mmol)、三塩化リン (40.1, 0.46 mmol)、クロロベンゼン (5 mL) の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製して標題化合物の白色粉末 (96.2 mg, 23.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (9H, s), 1.35 (9H, s), 6.94 (1H, d, $J=8$, 7 Hz), 7.55 (1H, dd, $J=8.7$, 2.1 Hz), 7.85 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 10.51 (2H, br).

例196: 5-ブロモ-N-{4-(1, 1-ジメチル) エチル-5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号196)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾールを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (9H, s), 1.35 (9H, s), 6.94 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J=8.7, 2.1$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 10.51 (2H, br).

例197: 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号197)

原料として、ピバロイル酢酸 エチルエステルを用いて例195(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45.7% (3工程)

(1) α -ブロモ-ピバロイル酢酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.28 (9H, s), 1.29 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.26 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.24 (1H, s).

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.32 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.43 (9H, s), 4.24 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.18 (2H, s).

(3) 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.30 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.44 (9H, s), 4.27 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 7.00 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 8.02 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.80 (1H, br), 12.12 (1H,

b r).

例 1 9 8 : 5-ブロモ-N-[4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-ピペリジノチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 1 9 8)

(1) 2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール
2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール (0. 8 7 g, 5. 6 mmol) を四塩化炭素 (9 mL) に溶かし、N-ブロモスクシンイミド (1. 0 0 g, 5. 6 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物にヘキサンを加え、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して標題化合物の黄灰色粉末 (1. 2 3 g, 9 3. 7 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1. 3 9 (9H, s), 4. 8 1 (2H, b r s).

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-ピペリジノチアゾール

2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール (0. 1 0 g, 0. 4 2 mmol)、ピペリジン (0. 1 mL)、炭酸カリウム (0. 2 0 g)、アセトニトリル (4 mL) の混合物を 3 時間加熱還流した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して標題化合物の黄色結晶 (8 0. 7 mg, 7 9. 3 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1. 3 2 (9H, s), 1. 6 4 (4H, t, $J = 5. 7 \text{ Hz}$), 1. 7 1-1. 7 7 (2H, m), 2. 3 5 (2H, b r s), 2. 9 9 (2H, b r s), 4. 6 8 (2H, s).

(3) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-[4-(1, 1-ジメチル)エチル-

5-ピペリジノチアゾール-2-イル] ベンズアミド

アルゴン雰囲気下、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸 (J. Med. Chem. 31, 861-874 1996) (90.3 mg, 0.35 mmol)、チアゾール (80.7 mg, 0.34 mmol)、ピリジン (0.1 mL)、THF (3 mL) の混合物にオキシ塩化リン (46 μ l, 0.50 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を2N塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製して標題化合物の粗生成物 (84.3 mg) を得た。

(4) 5-ブロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-ピペリジノチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

2-アセトキシ-5-ブロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-ピペリジノチアゾール-2-イル] ベンズアミド (粗生成物, 84.3 mg) をエタノール (3 mL) に溶かし、2規定水酸化ナトリウム溶液 (0.1 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製して標題化合物の白色粉末 (54.1 mg, 36.3%; 2工程) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.41 (9H, s), 1.56 (2H, br s), 1.67-1.74 (4H, m), 2.79 (4H, br s), 6.85 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.70 (2H, br).

例199: 5-ブロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号199)

原料として、モルホリンを用いて例198(2)～(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：17.1%

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-モルホリノチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (9H, s), 2.76 (4H, br s), 3.79 (4H, br s), 4.66 (2H, s).

(3) 2-アセトキシ-5-ブromo-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-モルホリノチアゾール-2-イル]ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-ブromo-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.24 (9H, s), 2.89 (4H, dd, $J=4.8, 4.2\text{ Hz}$), 3.83 (4H, dd, $J=4.5, 4.2\text{ Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 11.20 (2H, br).

例200: 5-ブromo-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号200)

原料として、4-メチルピペラジンをを用いて例198(2)～(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：6.9%

(2) 2-アミノ-4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.25 (9H, s), 2.12 (2H, br s), 2.19 (3H, s), 2.57 (2H, br s), 2.72 (4H, br

s), 6.51 (2H, s).

(3) 2-アセトキシ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-ブロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド
 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.41 (9H, s), 2.55 (3H, s), 2.87 (4H, br s), 3.03 (4H, br s), 6.88 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

例201: 5-ブロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号201)

原料として、4-フェニルピペラジンをを用いて例198(2)~(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 6.9%

(2) 2-アミノ-4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.34 (9H, s), 2.80 (2H, br s), 3.03 (4H, br s), 3.55 (2H, br s), 4.69 (2H, s), 6.88 (1H, tt, $J=7.2, 1.2\text{ Hz}$), 6.95 (2H, dd, $J=9.0, 1.2\text{ Hz}$), 7.28 (2H, dd, $J=8.7, 7.2\text{ Hz}$).

(3) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-ブロモ-N-[4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.39 (9H, s), 2.97 (4H, s), 3.30 (4H, s), 6.82 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.97 (2H, br s), 6.99 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.58 (1H, br s), 8.05 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.69 (1H, br s), 11.82 (1H, br s).

例202: 5-ブロモ-N-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号202)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾールを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.0%

mp 239°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.02 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.44 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=8.4, 2.8\text{ Hz}$), 7.67 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 11.88 (1H, br s), 12.05 (1H, br s).

例203: {2-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-フェニルチアゾール-5-イル} 酢酸 (化合物番号203)

(1) {2-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-フェニルチアゾール-5-イル} 酢酸 メチルエステル

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-酢酸 メチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標

題化合物を得た。

収率：32.1%

mp 288.5–229.5°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.66 (3H, s), 3.95 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.48 (2H, br t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.56–7.61 (3H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.85 (1H, br s), 11.98 (1H, br s).

(2) {2-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ]-4-フェニルチアゾール-5-イル} 酢酸

2-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ]-4-フェニルチアゾール-5-酢酸 メチルエステル (75 mg, 0.17 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム (0.5 mL, 1 mmol) を添加し、次いで室温で12時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルで加熱還流下に懸濁洗浄して標題化合物の淡黄白色結晶 (56 mg, 77.3%) を得た。

mp 284–286°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.84 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.49 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.58–7.61 (3H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 12.25 (H, br s).

例204: 5-ブロモ-N-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号204)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ジフェニルチアゾールを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た(2-アミノ-4, 5-ジフェニルチアゾール: N i h o n K a g a k u Z a s s h i, 1962, 83, 209. 参照)。

収率: 25. 9%

mp 262-263°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7. 02 (1H, d, $J=8. 1\text{Hz}$), 7. 34-7. 47 (10H, m), 7. 63 (1H, d, $J=6. 9\text{Hz}$), 8. 08 (1H, d, $J=2. 4\text{Hz}$), 11. 88 (1H, b r s), 12. 08 (1H, b r s).

例205: 5-ブロモ-N-(4-ベンジル-5-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号205)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-ベンジル-5-フェニルチアゾール例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た(2-アミノ-4-ベンジル-5-フェニルチアゾール: C h e m. P h a r m. B u l l., 1962, 10, 376. 参照)。

収率: 28. 1%

mp 198-200°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 4. 08 (2H, s), 6. 95 (1H, d, $J=8. 8\text{Hz}$), 7. 15-7. 22 (3H, m), 7. 30 (2H, t, $J=7. 6\text{Hz}$), 7. 38-7. 43 (1H, m), 7. 47 (4H, d, $J=4. 4\text{Hz}$), 7. 57 (1H, b r d, $J=8. 8\text{Hz}$), 8. 05 (1H, d, $J=2. 4\text{Hz}$), 11. 98 (1H, b r s).

例206: 5-ブロモ-N-[5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号206)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾールを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：33.2%

mp 250°C (dec.). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.02 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.51 (5H, s), 7.63 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 12.38 (1H, br s).

例207：5-ブロモ-N-[5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号207)

原料として、1-フェニル-1,3-ブタンジオンを用いて例195(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：8.9% (3工程)

(1) α -ブロモ-1-フェニル-1,3-ブタンジオン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.46 (3H, s), 5.62 (1H, s), 7.48–7.54 (2H, m), 7.64 (1H, tt, $J=7.5, 2.1\text{ Hz}$), 7.97–8.01 (2H, m).

(2) 2-アミノ-5-アセチル-4-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.18 (3H, s), 7.50–7.55 (2H, m), 7.59–7.68 (3H, m), 8.69 (2H, br s).

(3) 5-ブロモ-N-[5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.44 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.55–7.71 (4H, m), 7.76–7.80 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 12.36 (2H, br).

例 208 : 5-ブロモ-N-[5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 208)

原料として、1, 3-ジフェニル-1, 3-プロパンジオンを用いて例 195 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 49.7%

(1) α -ブロモ-1, 3-ジフェニル-1, 3-プロパンジオン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 6.55 (1H, s), 7.45-7.50 (4H, m), 7.61 (2H, tt, $J=7.2, 2.1\text{ Hz}$), 7.98-8.01 (4H, m).

(2) 2-アミノ-5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.04-7.18 (5H, m), 7.22-7.32 (3H, m), 7.35-7.38 (2H, m), 8.02 (2H, s).

(3) 5-ブロモ-N-[5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.03 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.17-7.30 (5H, m), 7.39-7.47 (3H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.82 (1H, br s), 12.35 (1H, br s).

例 209 : 2-(5-クロロ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号 209)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 195 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 69.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.22 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.

2.1 (2H, q, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.43–7.47 (3H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4 \text{ Hz}$), 7.70–7.74 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 11.88 (1H, br), 12.29 (1H, br s).

例210: 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号210)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 28.6%

mp 197–199°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.21 (3H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 4.20 (2H, q, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.43–7.48 (3H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4 \text{ Hz}$), 7.70–7.72 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 12.33 (1H, br s).

例211: 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号211)

原料として、ペンタフルオロベンゾイル酢酸を用いて例195(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 40.0% (3工程)

(1) α -ブロモ-ペンタフルオロベンゾイル酢酸 エチルエステル

粗成生物のまま次反応に用いた。

(2) 2-アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-5-カルボン

酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.41 (2H, s).

(3) 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-5-カルボン酸 エチル

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.20 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.51 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 11.92 (1H, br), 12.58 (1H, br).

例212: [2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-5-イル] -N-メチルカルボキサミド (化合物番号212)

(1) 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-5-カルボン酸

2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例82と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

(2) [2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-5-イル] -N-メチルカルボキサミド

2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-5-カルボン酸 (0.20 g, 0.48 mmol)、メチルアミン 40%メタノール溶液 (0.2 ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物 (96.7 mg, 0.72 mmol)、WSC \cdot HCl (137.2 mg, 0.72 mmol)、テトラヒドロフラン (15 mL) の混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去し

て得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）で精製し、結晶化（ジクロロメタン/*n*-ヘキサン）して標題化合物の白色粉末（87.9mg, 42.6%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.70 (3H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.40–7.48 (3H, m), 7.63 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 7.68–7.71 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.16 (1H, t, $J=4.5\text{ Hz}$), 11.88 (1H, br), 12.15 (1H, brs).

例213: [2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-5-イル]-*N*-エチルカルボキサミド (化合物番号213)

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-5-カルボン酸、及びエチルアミンの70%水溶液を用いて例212(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.05 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.15–3.24 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.40–7.47 (3H, m), 7.63 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.69–7.72 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.20 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 11.84 (1H, br), 12.14 (1H, brs).

例214: [2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-5-イル]-*N*-イソプロピルカルボキサミド (化合物番号214)

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-(ペ

ンタフルオロフェニル) チアゾールー5-カルボン酸、及びイソプロピルアミンを用いて例212(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 23.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.07 (6H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.02 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.40–7.52 (3H, m), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.69–7.73 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 11.89 (1H, br), 12.14 (1H, brs).

例215: [2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾールー5-イル] -N-(2-フェネチル) カルボキサミド (化合物番号215)

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾールー5-カルボン酸、及び2-フェネチルアミンを用いて例212と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.78 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.43 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.19–7.24 (3H, m), 7.27–7.33 (2H, m), 7.39–7.41 (3H, m), 7.61–7.65 (3H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.25 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 11.85 (1H, brs), 12.15 (1H, brs).

例216: 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(トリフルオロメチル) チアゾールー5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号216)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-(トリフルオロメ

チル) チアゾールー5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 88.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.32 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.33 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 12.64 (1H, br).

例217: 2-アセトキシ-5-クロロ-N-{4-(1,1-ジメチル)エチル-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル}ベンズアミド

原料として、5-クロロ-N-{4-(1,1-ジメチル)エチル-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド、及びアセチルクロリドを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.32 (9H, s), 1.33 (9H, s), 2.46 (3H, s), 7.22 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.56 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 9.82 (1H, br s).

例218: 2-[(4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボニル]アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号218)

原料として、4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た (4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸: *Tetrahedron*, 1997, 53, 11437. 参照)。

収率：61.7%

mp 207-208°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.36 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.45-7.50 (5H, m), 7.69-7.76 (4H, m), 7.85 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.73 (1H, br s), 12.60 (1H, br s).

例219: 2-[(4'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボニル]アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号219)

原料として、(4'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た((4'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸: Tetrahedron, 1997, 53, 11437. 参照)。

収率：62.7%

mp 237-238°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.28 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.44-7.45 (3H, m), 7.71-7.75 (4H, m), 7.81 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.67 (1H, br s), 12.58 (1H, br s).

例220: 2-[(2', 4'-ジフルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-

カルボニル] アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号220)

原料として、(2', 4'-ジフルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.6%

mp 206-207°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7, 2\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.21 (1H, td, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.38 (1H, ddd, $J=11.7, 9.3, 2.4\text{ Hz}$), 7.44-7.46 (3H, m), 7.60-7.75 (4H, m), 8.13-8.14 (1H, m), 11.86 (1H, br s), 12.46 (1H, br s).

例221: 2-{[4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル]-3-カルボニル} アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号221)

(1) [4'-(トリフルオロメチル)-4-ヒドロキシビフェニル]-3-カルボン酸

5-ブロモサリチル酸 (500 mg, 2.30 mmol)、ジヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニルボラン (488 mg, 2.57 mmol)、酢酸パラジウム (10 mg, 0.040 mmol) 及び1M 炭酸ナトリウム (7 mL) の混合物を80°Cで1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、定法に従いトリメチルシリルジアゾメタン及びメタノールによりメチルエステル化し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) で精製して無

色液体 (563 mg) を得た。これをメタノール (10 mL) に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム (3 mL) を添加し、次いで 60℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2 規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を n-ヘキサーン-ジクロルメタンで加熱還流下に懸濁洗浄して標題化合物の白色結晶 (458 mg, 70.4%) を得た。

mp 185℃ (dec.).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.09 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.10 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.80 (brs).

(2) 2- {[4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメチル) ビフェニル] -3-カルボニル} アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

原料として、[4'-(トリフルオロメチル)-4-ヒドロキシビフェニル]-3-カルボン酸及び 2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 195 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 41.7%

mp 236-237℃.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.22 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.21 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.44-7.45 (3H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 7.81 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.91 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.93 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.78 (1H, brs), 12.62 (1H, brs).

例 2 2 2 : 2 - [2 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ピロリル) ベンゾイル] アミノ - 4 - フェニルチアゾール - 5 - カルボン酸 エチルエステル (化合物番号 2 2 2)

原料として、2 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ピロリル) 安息香酸、及び 2 - アミノ - 4 - フェニルチアゾール - 5 - カルボン酸 エチルエステルを用いて例 1 9 5 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 5 5 . 0 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1 . 2 2 (3 H, t, $J = 7 . 2 \text{ Hz}$), 4 . 2 2 (2 H, q, $J = 7 . 2 \text{ Hz}$), 6 . 2 6 (2 H, t, $J = 2 . 1 \text{ Hz}$), 7 . 1 3 (1 H, d, $J = 8 . 7 \text{ Hz}$), 7 . 3 2 (2 H, t, $J = 2 . 1 \text{ Hz}$), 7 . 4 3 - 7 . 4 7 (3 H, m), 7 . 7 0 - 7 . 7 5 (3 H, m), 8 . 0 9 (1 H, d, $J = 2 . 7 \text{ Hz}$), 1 1 . 5 8 (1 H, b r s), 1 2 . 5 5 (1 H, b r s) .

例 2 2 3 : 2 - [2 - ヒドロキシ - 5 - (2 - チエニル) ベンゾイル] アミノ - 4 - フェニルチアゾール - 5 - カルボン酸 エチルエステル (化合物番号 2 2 3)

(1) 2 - ヒドロキシ - 5 - (2 - チエニル) 安息香酸

5 - ブロモサリチル酸 (5 0 0 m g , 2 . 3 0 m m o l) 、を 1 , 2 - ジメトキシエタン (5 m L) に溶解し、アルゴン雰囲気下、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (8 0 m g , 0 . 0 7 m m o l) を添加、室温で 1 0 分間攪拌した。次いでジヒドロキシ - 2 - チエニルボラン (3 2 4 m g , 2 . 5 3 m m o l) 及び 1 M 炭酸ナトリウム (7 m L) を添加し 2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後 2 規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を定法に従いトリメチルシリルジアゾメタン及びメタノールによりメチルエステル化し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製して黄色液体 (2 7 7 m g) を得た。これをメタノール (5 m L) に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム (1 . 5 m L) を添加し、次いで 6 0 ° C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2 規定塩酸にあ

け酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン-ジクロルメタンで晶析して標題化合物の白色結晶(58mg, 11.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.95 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=4.8, 3.6\text{ Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=4.0, 1.2\text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=5.2, 1.2\text{ Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$).

(2) 2-[2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)ベンゾイル]アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

原料として、2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)安息香酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 58.2%

mp 213-214°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=4.8, 3.6\text{ Hz}$), 7.44-7.46 (4H, m), 7.50 (1H, dd, $J=4.8, 1.2\text{ Hz}$), 7.71-7.74 (2H, m), 7.79 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.78 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

試験例: NF- κ B活性化阻害測定

NF- κ B活性化阻害作用を Hill らの方法(Hill C.S., et al., Cell, 73, 395-406(1993))を参考にして実施した。NF- κ B 結合配列 (TGGGGACTTCCGC) を5個連結(タンデムに)したオリゴヌクレオチドをホタルルシフェラーゼ遺伝子(Luc)の上流に組み込んだプラスミド (pNF κ B-Luc Reporter Plasmid:

STRATAGENE 社製) をトランスフェクション試薬(Effectene、QIAGEN 社製)を用いてヒト肝癌由来細胞株 H e p G 2 又はヒト子宮癌由来細胞株 H e L a に QIAGEN 社のプロトコールに従いトランスフェクトして、6～24 時間培養した。その後、被検化合物の存在下又は非存在下で、T N F - α (40 ng/ml)を加えて4時間培養した後、細胞内のルシフェラーゼ活性をピッカジーン L T (東洋インキ社製) 及び化学発光測定装置、(SPECTRAFLUORPLUS、TECAN 社製) を用いて測定した。被検化合物非存在下におけるルシフェラーゼ活性値に対しての比率で阻害率を求めた。被検化合物 10 μ g/ml 及び 1 μ g/ml 存在下における N F - κ B 活性阻害率を下記の表に示す。

化合物番号	NF- κ B活性化阻害率 (%)	
	薬物濃度 10 μ g/mL	薬物濃度 1 μ g/mL
1	54.4	-33.6
2	83.2	18.6
3	68.4	54.2
4	94.1	42.9
5	98.0	33.3
6	61.9	27.8
7	68.7	30.4
8	59.9	35.3
9	99.2	21.9
10	78.6	7.1
11	44.1	28.4
12	87.3	68.6
13	63.8	-7.1
14	98.9	21.7
15	70.4	15.2
16	91.6	36.4
17	96.5	19.9
18	90.2	85.3
19	95.1	-55.4
20	86.8	-12.1
21	95.0	89.6
22	92.9	37.0
23	96.6	75.7

2 4	8 2. 2	5 8. 1
2 5	8 6. 9	8 5. 4
2 7	4 7. 3	6 8. 5
2 8	4 1. 7	1 6. 3
2 9	7 3. 0	4 6. 3
3 0	9 8. 1	7 6. 5
3 1	9 3. 2	1 3. 3
3 2	9 6. 3	8 9. 3
3 3	9 9. 5	9 5. 1
3 4	9 8. 5	9 0. 5
3 5	8 5. 4	8 8. 2
3 6	8 4. 7	2 6. 6
3 7	6 3. 1	2 9. 1
3 8	8 1. 8	- 1 0. 1
3 9	5 6. 0	2 1. 4
4 0	8 1. 9	3. 9
4 1	9 0. 3	2 6. 1
4 2	9 2. 3	1 4. 3
4 3	7 8. 9	2 5. 5
4 4	6 5. 8	3 6. 7
4 5	9 1. 3	6 1. 7
4 6	8 5. 7	- 4 3. 7
4 7	9 9. 4	9 1. 3
4 8	9 5. 6	9 3. 3
4 9	9 4. 3	8 1. 5
5 0	9 9. 5	9 6. 3

5 1	9 8. 6	9 4. 9
5 2	8 5. 4	8 6. 6
5 3	9 9. 2	9 2. 0
5 4	9 9. 6	9 2. 2
5 5	9 9. 4	9 5. 8
5 6	9 8. 3	9 2. 9
5 7	9 6. 0	7 6. 8
5 8	9 8. 3	9 4. 7
5 9	9 9. 2	9 4. 5
6 0	9 9. 4	4 2. 7
6 1	9 8. 5	5 9. 7
6 2	9 9. 1	7 4. 9
6 3	9 6. 9	9 5. 5
6 4	9 0. 1	5 3. 3
6 5	9 7. 1	8 3. 9
6 6	9 4. 9	9 1. 1
6 7	9 6. 8	9 1. 8
6 8	9 8. 3	9 2. 3
6 9	9 9. 6	9 6. 4
7 0	9 5. 4	9 3. 3
7 1	9 7. 9	9 3. 8
7 2	9 7. 8	7 9. 5
7 3	9 2. 9	8 1. 7
7 4	9 5. 3	8 2. 1
7 6	9 9. 0	9 0. 4
7 7	9 7. 0	3 0. 7

7 8	9 9. 2	8 6. 3
7 9	9 8. 7	9 0. 7
8 1	9 6. 4	8 8. 2
8 2	9 4. 5	- 8. 7
8 3	8 7. 1	1 6. 0
8 4	8 2. 2	2 3. 7
8 5	9 6. 0	4 4. 9
8 6	9 5. 9	4 2. 2
8 7	9 8. 1	8 4. 4
8 9	6 7. 5	- 2 1. 6
9 0	6 3. 4	1. 0
9 1	8 8. 4	2 0. 5
9 2	9 7. 2	5 1. 8
9 3	9 8. 7	9 6. 2
9 4	8 9. 1	1 9. 4
9 5	9 7. 1	9 0. 9
9 6	9 9. 2	9 6. 5
9 7	9 6. 0	6 9. 9
9 8	9 8. 2	9 0. 5
1 0 1	9 8. 3	9 5. 7
1 0 4	9 6. 9	7 6. 2
1 0 5	9 3. 9	8 9. 6
1 0 6	9 3. 3	8 0. 7
1 0 7	9 5. 0	9 2. 3
1 0 8	9 7. 6	9 4. 7
1 0 9	8 8. 8	8 3. 0

1 1 0	9 8. 9	9 4. 7
1 1 1	9 8. 7	9 6. 7
1 1 2	9 5. 9	9 3. 1
1 1 3	9 7. 1	9 4. 8
1 1 4	9 4. 1	8 8. 9
1 1 5	9 4. 3	8 9. 0
1 1 6	9 6. 7	8 6. 3
1 1 7	9 3. 0	8 9. 2
1 1 8	9 6. 3	9 4. 1
1 1 9	9 1. 7	8 8. 1
1 2 0	9 7. 9	9 3. 8
1 2 1	9 6. 5	8 5. 5
1 2 2	9 7. 2	8 4. 5
1 2 3	9 3. 4	7 6. 6
1 2 5	9 9. 1	9 4. 6
1 2 6	9 7. 8	9 5. 8
1 2 7	8 6. 4	8 1. 8
1 2 8	9 5. 0	8 7. 2
1 2 9	8 5. 8	7 5. 4
1 3 9	6 0. 2	- 4 8. 2
1 4 0	9 6. 7	9 4. 2
1 4 1	9 6. 4	8 3. 3
1 4 2	9 6. 9	9 5. 1
1 4 3	9 3. 8	9 1. 6
1 4 4	9 6. 8	9 1. 8
1 4 5	9 5. 5	9 2. 9

1 4 6	9 7. 0	9 4. 2
1 4 7	9 6. 8	8 4. 5
1 4 8	9 2. 8	7 7. 1
1 4 9	9 7. 1	8 5. 4
1 5 0	9 5. 1	9 1. 4
1 5 1	7 1. 8	- 4 2. 8
1 5 2	7 0. 6	- 5 6. 8
1 5 3	8 8. 7	4 9. 1
1 5 4	4 8. 2	- 3 1. 0
1 5 5	9 4. 1	8 5. 6
1 5 6	7 4. 9	7. 3
1 5 7	9 8. 1	8 6. 2
1 5 8	9 5. 6	9 1. 0
1 5 9	9 6. 3	8 9. 1
1 6 0	9 9. 2	8 6. 2
1 6 1	9 2. 6	8 6. 3
1 6 3	8 2. 0	7 0. 9
1 6 4	9 8. 6	9 4. 9
1 6 5	9 5. 1	8 8. 2
1 6 6	9 7. 9	8 2. 4
1 6 7	9 5. 7	3 2. 4
1 6 8	9 6. 8	3 8. 3
1 6 9	8 8. 1	1 4. 5
1 7 0	5 6. 4	- 4 0. 0
1 7 1	9 5. 8	3 3. 7
1 7 2	9 7. 5	8 8. 6

1 8 0	4 2 . 8	- 2 3 . 1
1 8 1	9 8 . 7	9 6 . 5
1 8 2	9 4 . 4	8 5 . 3
1 8 3	9 2 . 4	9 2 . 6
1 8 4	9 3 . 8	2 0 . 0
1 8 5	6 9 . 7	- 1 . 5
1 8 6	9 5 . 2	8 8 . 4
1 8 7	6 7 . 2	4 . 6
1 8 8	9 4 . 4	8 3 . 6
1 8 9	8 2 . 0	- 8 . 4
1 9 0	7 1 . 7	- 3 2 . 4
1 9 1	9 8 . 1	9 0 . 5
1 9 2	8 7 . 6	2 8 . 8
1 9 3	9 6 . 1	7 0 . 1
1 9 4	8 8 . 7	4 6 . 1
1 9 5	9 8 . 3	9 5 . 7
1 9 6	9 7 . 5	8 6 . 8
1 9 7	9 2 . 4	8 4 . 5
1 9 8	9 7 . 8	9 3 . 6
1 9 9	9 6 . 8	8 7 . 8
2 0 0	8 9 . 6	3 6 . 3
2 0 1	9 5 . 9	9 2 . 5
2 0 2	7 8 . 8	- 4 1 . 8
2 0 3	7 2 . 1	2 . 4
2 0 4	6 7 . 0	- 5 . 8
2 0 5	9 5 . 0	7 9 . 7

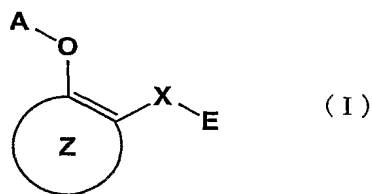
2 0 6	8 9 . 4	8 5 . 1
2 0 7	9 5 . 9	7 0 . 2
2 0 8	9 7 . 3	9 0 . 7
2 0 9	8 2 . 8	5 5 . 8
2 1 0	9 4 . 2	8 0 . 7
2 1 1	9 6 . 0	8 2 . 2
2 1 2	5 8 . 6	5 0 . 8
2 1 3	8 4 . 0	5 1 . 9
2 1 4	9 1 . 3	4 9 . 6
2 1 5	6 0 . 4	3 3 . 3
2 1 6	9 6 . 5	8 7 . 6
2 1 7	9 7 . 7	9 5 . 0
2 1 8	7 8 . 6	3 4 . 6
2 1 9	8 5 . 8	4 5 . 0
2 2 0	9 0 . 3	3 1 . 8
2 2 1	9 0 . 0	6 6 . 9
2 2 2	9 0 . 1	7 4 . 0
2 2 3	8 4 . 8	4 0 . 8

産業上の利用可能性

本発明の医薬は転写因子NF- κ Bの活性化阻害作用を有し、さらに炎症性サイトカインの産生遊離抑制作用を有するので、NF- κ B活性化に起因する疾患及び炎症性サイトカイン産生過剰に起因する疾患の予防及び／又は治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) :



(式中、

Xは、主鎖の原子数が2ないし4である連結基（該連結基は置換基を有していてもよい）を表し、

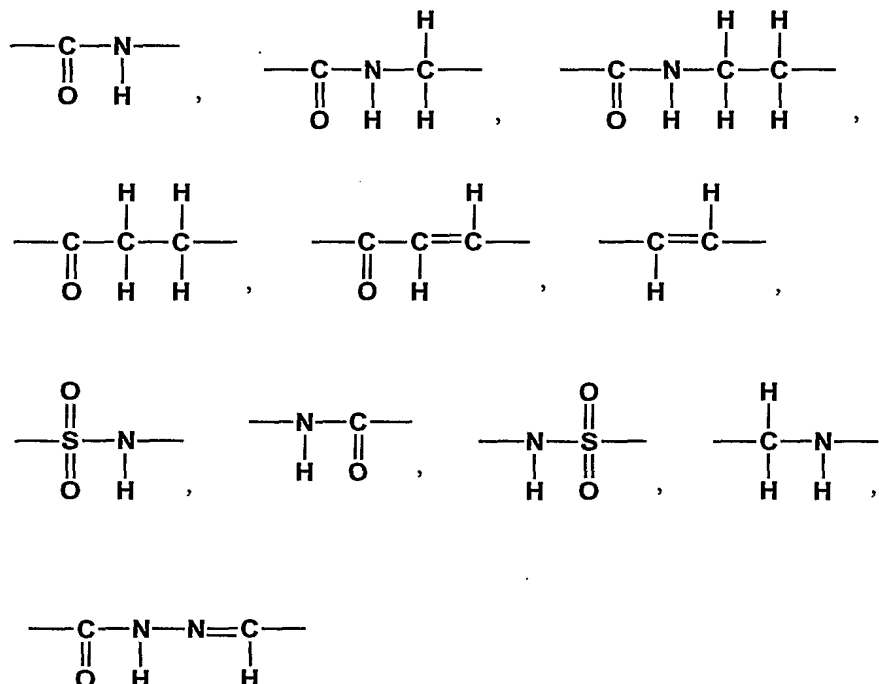
Aは、水素原子又はアセチル基を表し、

Eは、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表し、

環Zは、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいアレーン、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF-κB活性化阻害作用を有する医薬。

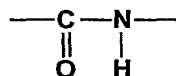
2. Xが、下記連結基群αより選択される基（該基は置換基を有していてもよい）である請求の範囲第1項に記載の医薬。

[連結基群α] 下記式：



(式中、左側の結合手が環Zに結合し右側の結合手がEに結合する)

3. Xが、下記式：



(式中、左側の結合手が環Zに結合し右側の結合手がEに結合する)で表される基(該基は置換基を有していてもよい)である請求の範囲第1項に記載の医薬。

4. Aが、水素原子である請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の医薬。

5. 環Zが、 $C_6 \sim C_{10}$ のアレーン(該アレーンは、式-O-A(式中、Aは一般式(I)における定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは一般式(I)における定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよい)、又は6ないし13員のヘテロアレーン(該ヘテロアレーンは、式-O-A(式中、Aは一般式(I)における定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは一般式(I)における定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよい)である請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか

1 項に記載の医薬。

6. 環 Z が、下記環群 β :

[環群 β] ベンゼン環、ナフタレン環、ピリジン環、インドール環、キノキサリン環、およびカルバゾール環

より選択される環（該環は、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよい）である請求の範囲第1項ないし第5項のいずれか1項に記載の医薬。

7. 環 Z が、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいベンゼン環である請求の範囲第6項に記載の医薬。

8. 環 Z が、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にハロゲン原子を更に有していてもよいベンゼン環である請求の範囲第7項に記載の医薬。

9. E が、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基、又は置換基を有していてもよい5ないし13員のヘテロアリール基である請求の範囲第1項ないし第8項のいずれか1項に記載の医薬。

10. E が、置換基を有していてもよいフェニル基である請求の範囲第9項に記載の医薬。

11. E が、3, 5-ジトリフルオロメチルフェニル基である請求の範囲第10項に記載の医薬。

12. E が、置換基を有していてもよい5員のヘテロアリール基である請求の範囲第8項に記載の医薬。

13. 下記物質群 δ :

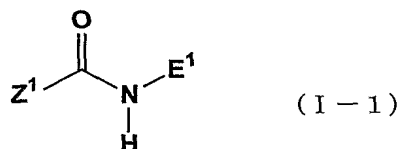
[物質群 δ] 腫瘍壊死因子 (TNF)、インターロイキン-1、インターロイキン

ー2、インターロイキンー6、インターロイキンー8、顆粒球コロニー刺激因子、インターフェロン β 、細胞接着因子であるICAM-1、VCAM-1、ELAM-1、ニトリックオキシド合成酵素、主要組織適合抗原系クラスI、主要組織適合抗原系クラスII、 β 2-ミクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイドA、アンジオテンシノーゲン、補体B、補体C4、c-myc、HIVの遺伝子由来の転写産物、HTLV-1の遺伝子由来の転写産物、シミアンウイルス40の遺伝子由来の転写産物、サイトメガロウイルスの遺伝子由来の転写産物、及びアデノウイルスの遺伝子由来の転写産物

より選択される1又は2以上の物質の遺伝子の発現抑制剤である、請求の範囲第1項ないし第12項のいずれか1項に記載の医薬。

14. 炎症性サイトカイン産生遊離抑制剤又は免疫抑制剤である、請求の範囲第1項ないし第12項のいずれか1項に記載の医薬。

15. 下記一般式(I-1)：



(式中、 Z^1 は、5位に置換基を有していてもよい2-ヒドロキシフェニル基、又は5位に置換基を有していてもよい2-アセトキシフェニル基を表し、 E^1 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のハロゲン化アルキル基2個で置換されたフェニル基(該フェニル基は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のハロゲン化アルキル基2個の他に更に置換基を有していてもよい)を表す)で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物(ただし、下記の化合物を除く)：

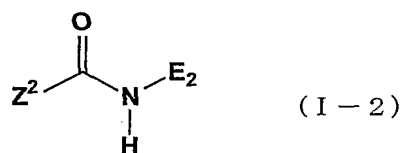
N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド、

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ブロモ-2-ヒド

ロキシベンズアミド、
 N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-
 ヨードベンズアミド、
 N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-
 ニトロベンズアミド、及び
 2-ヒドロキシ-N- [2, 3, 5-トリス (トリフルオロメチル) フェニル]
 ベンズアミド)。

16. 下記一般式 (I-2) :



(式中、 Z^2 は、5位に置換基を有していてもよい2-ヒドロキシフェニル基、
 又は5位に置換基を有していてもよい2-アセトキシフェニル基を表し、
 E^2 は、3位又は5位が、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のハロゲン化アルキル基であるフェニル基 (該
 フェニル基は、3位又は5位の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のハロゲン化アルキル基の他に、更に置
 換基を有していてもよい (但し、該置換基が $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のハロゲン化アルキル基で
 ある場合は除く)) を表す) で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和
 物若しくはそれらの溶媒和物 (ただし、下記の化合物を除く :

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ベ
 ンズアミド、

5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ベ
 ンズアミド、

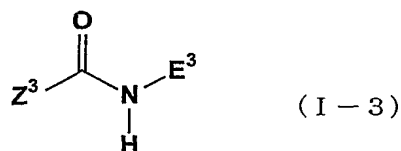
2-ヒドロキシ-5-ヨード-N- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ベ
 ンズアミド、

5-クロロ-N- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -2-
 ヒドロキシベンズアミド、

5-クロロ-N- [5-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -2-

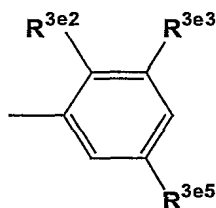
ヒドロキシベンズアミド、
 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、
 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、
 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(6, 6, 6-トリフルオロヘキシルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、
 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(3-トリフルオロメチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)スルファニル]フェノキシ}フェニル)ベンズアミド、
 N-[4-(ベンゾチアゾール-2-イル)スルファニル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、
 5-クロロ-N-[2-(4-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド、
 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(4-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、
 5-クロロ-N-[2-(4-クロロフェニル)スルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド、
 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(1-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、及び
 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(2-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド)。

17. 下記一般式 (I-3) :



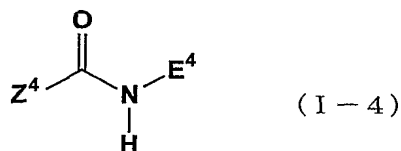
(式中、Z³は、5位に置換基を有していてもよい2-ヒドロキシフェニル基、
 又は5位に置換基を有していてもよい2-アセトキシフェニル基を表し、

E³は、下記式：



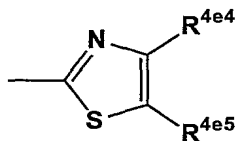
(式中、R^{3e2}及びR^{3e3}は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヒドロキシ基を表し(但し、R^{3e2}及びR^{3e3}が同時に水素原子である場合は除く)で表される基を表し、R^{3e5}は、置換基を有していてもよいC₂～C₆の炭化水素基を表す)で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

18. 下記一般式(I-4)：



(式中、Z⁴は、5位に置換基を有していてもよい2-ヒドロキシフェニル基、又は5位に置換基を有していてもよい2-アセトキシフェニル基を表し、

E⁴は、下記式：



(式中、R^{4e4}は、置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、R^{4e5}は、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよいアシル基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表す)で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP01/11084

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (See extra sheet.)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
(See extra sheet.)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 99/65449, A2 (Smithkline Beecham Corp.), 23 December, 1999 (23.12.99), (Full text) & AU 9940255 A	1-18
X	Madan Babita et al., "2'-Hydroxychalcone inhibits nuclear factor-κB and blocks tumor necrosis factor- α-and lipopolysaccharide-induced adhesion of neutrophils to human umbilical vein endothelial cells", Mol. Pharmacol., Vol.58, No.3 (October 2000), pages 526 to 533	1, 2, 4-10, 13, 14
X A	(Particularly, abstract, page 531) EP, 221211, A1 (Unilever PLC.), 13 May, 1987 (13.05.87), (Family: none) (Particularly, page 6, lines 1, 3, 6)	16 1-15, 17, 18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
21 February, 2002 (21.02.02)

Date of mailing of the international search report
12 March, 2002 (12.03.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11084

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 62-99329, A (Unilever N.V.), 08 May, 1987 (08.05.87), (Particularly, claim 7) & US 4560549 A & US 4725590 A & US 4742083 A	16 1-15,17,18
X A	US, 6117859, A (The Research Foundation of State University of New York), 12 September, 2000 (12.09.00), (Particularly, column 4, line 17 to column 6, line 19) & US 5958911 A	16 1-15,17,18
X	US, 4358443, A (The Research Foundation of State University of New York), 09 November, 1982 (09.11.82), (Particularly, column 10; Example 4; Table 1) & US 4287191 A & EP 38192 A1 & JP 57-112360 A	16
A	Naoki MATSUMOTO et al., "Synthesis of NK-kB Activation Inhibitors Derived from Epoxyquinomicin C", Bioorg. Med. Chemical Lett., Vol.10, No.9 (May 2000), Pages 865 to 869	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11084

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ A61K31/055, 31/166, 31/12, 31/18, 31/167, 31/136, 31/17, 31/695, 31/5375, 31/357, 31/404, 31/44, 31/498, 31/403, 31/415, 31/421, 31/422, 31/433, 31/428, 31/505, 31/47, 31/40, 31/381, 31/426, 31/437, 31/4402, 31/4453, 31/445, C07D295/192, 321/10, 215/12, 213/82, 209/42, 241/44, 209/88, 333/68, 231/40, 263/48, 413/14, 285/12, 213/75, 239/47, 209/08, 209/42, 215/38, 209/88, 207/325, 333/24, 277/30, 471/04, 213/56, 295/192, 211/16, 207/48, 213/76, 277/46, 277/56, 413/14, C07C235/60, 233/75, A61P43/00, 19/02, 29/00, 37/06, 17/00, 21/00, 21/04, 9/00, 1/04, 1/16, 13/12, 1/18, 19/06, 9/10, 17/06, 37/08, 11/00, 3/04, 3/10, 3/06, 27/02, 25/28, 35/00, 35/02, 15/00
(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ A61K31/055, 31/166, 31/12, 31/18, 31/167, 31/136, 31/17, 31/695, 31/5375, 31/357, 31/404, 31/44, 31/498, 31/403, 31/415, 31/421, 31/422, 31/433, 31/428, 31/505, 31/47, 31/40, 31/381, 31/426, 31/437, 31/4402, 31/4453, 31/445, C07D295/192, 321/10, 215/12, 213/82, 209/42, 241/44, 209/88, 333/68, 231/40, 263/48, 413/14, 285/12, 213/75, 239/47, 209/08, 209/42, 215/38, 209/88, 207/325, 333/24, 277/30, 471/04, 213/56, 295/192, 211/16, 207/48, 213/76, 277/46, 277/56, 413/14, C07C235/60, 233/75, A61P43/00, 19/02, 29/00, 37/06, 17/00, 21/00, 21/04, 9/00, 1/04, 1/16, 13/12, 1/18, 19/06, 9/10, 17/06, 37/08, 11/00, 3/04, 3/10, 3/06, 27/02, 25/28, 35/00, 35/02, 15/00
Minimum Documentation Searched(classification system followed by classification symbols)

REMARK CONCERNING THE SUBJECT OF SEARCH:

Each of claims 1-14 relates to medicines containing an extraordinary variety of compounds as the active ingredient.

However, only a small part of the compounds represented by the general formula (I) are supported by the description within the meaning of Article 6 of the PCT and disclosed within the meaning of Article 5 of the PCT.

Therefore, this search has been carried out with priority given to the part supported by the description and disclosed therein, that is, to Examples.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int. Cl⁷ A61K31/055, 31/166, 31/12, 31/18, 31/167, 31/136, 31/17, 31/695, 31/5375, 31/357, 31/404, 31/44, 31/498, 31/403, 31/415, 31/421, 31/422, 31/433, 31/428, 31/505, 31/47, 31/40, 31/381, 31/426, 31/437, 31/4402, 31/4453, 31/445, C07D295/192, 321/10, 215/12, 213/82, 209/42, 241/44, 209/88, 333/68, (特別ページに続く)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int. Cl⁷ A61K31/055, 31/166, 31/12, 31/18, 31/167, 31/136, 31/17, 31/695, 31/5375, 31/357, 31/404, 31/44, 31/498, 31/403, 31/415, 31/421, 31/422, 31/433, 31/428, 31/505, 31/47, 31/40, 31/381, 31/426, 31/437, 31/4402, 31/4453, 31/445, C07D295/192, 321/10, 215/12, 213/82, 209/42, 241/44, 209/88, 333/68, (特別ページに続く)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/65449 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 1999. 12. 23 (文献全体) & AU 9940255 A	1-18
X	Madan Babita et al., "2'-Hydroxychalcone inhibits nuclear factor- κ B and blocks tumor necrosis factor- α - and lipopolysaccharide-induced adhesion of neutrophils to human umbilical vein endothelial cells", Mol. Pharmacol., Vol. 58, No. 3 (October 2000) pp. 526-533 (特に、abstract及び531頁)	1, 2, 4-10, 13, 14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 02. 02

国際調査報告の発送日

12.03.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲英子

印

4 C 8 5 1 7

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	EP 2 2 1 2 1 1 A 1 (UNILEVER PLC) 1 9 8 7 . 0 5 . 1 3 (ファミリーなし) (特に、6 頁 1, 3, 6 行)	16 1-15, 17, 18
X A	JP 6 2 - 9 9 3 2 9 A (ユニリーバー・ナームローゼ・ベン ノートシャープ) 1 9 8 7 . 0 5 . 0 8 (特に、クレーム 7) & US 4560549 A & US 4725590 A & US 4742083 A	16 1-15, 17, 18
X A	US 6 1 1 7 8 5 9 A (THE RESEARCH FOUNDATION OF STATE UNIVERSITY OF NEW YORK) 2 0 0 0 . 0 9 . 1 2 (特に、第 4 欄 1 7 行～第 6 欄 1 9 行) & US 5958911 A	16 1-15, 17, 18
X	US 4 3 5 8 4 4 3 A (THE RESEARCH FOUNDATION OF STATE UNIVERSITY OF NEW YORK) 1 9 8 2 . 1 1 . 0 9 (特に、第 1 0 欄 EXAMPLE 4 及び TABLE 1) & US 4287191 A & EP 38192 A1 & JP 57-112360 A	16
A	Naoki MATSUMOTO et al., "Synthesis of NK- κ B Activation Inhibitors Derived from Epoxyquinomicin C", Bioorg. Med. Chemical Lett., Vol. 10, No. 9 (MAY 2000) pp. 865-869	1-18

「A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））」の続き

231/40, 263/48, 413/14, 285/12, 213/75, 239/47, 209/08, 209/42, 215/38, 209/88, 207/325, 333/24, 277/30, 471/04, 213/56, 295/192, 211/16, 207/48, 213/76, 277/46, 277/56, 413/14, C07C235/60, 233/75, A61P43/00, 19/02, 29/00, 37/06, 17/00, 21/00, 21/04, 9/00, 1/04, 1/16, 13/12, 1/18, 19/06, 9/10, 17/06, 37/08, 11/00, 3/04, 3/10, 3/06, 27/02, 25/28, 35/00, 35/02, 15/00

「B. 調査を行った分野」の続き

231/40, 263/48, 413/14, 285/12, 213/75, 239/47, 209/08, 209/42, 215/38, 209/88, 207/325, 333/24, 277/30, 471/04, 213/56, 295/192, 211/16, 207/48, 213/76, 277/46, 277/56, 413/14, C07C235/60, 233/75, A61P43/00, 19/02, 29/00, 37/06, 17/00, 21/00, 21/04, 9/00, 1/04, 1/16, 13/12, 1/18, 19/06, 9/10, 17/06, 37/08, 11/00, 3/04, 3/10, 3/06, 27/02, 25/28, 35/00, 35/02, 15/00

<調査の対象について>

請求の範囲 1 - 14 は、いずれも、非常に広範な化合物を有効成分とする医薬に関する発明である。

しかし、PCT 6 条の意味において明細書に裏付けられ、PCT 5 条の意味において開示されているのは、式 I に包含される化合物のうちのわずかな部分にすぎない。

したがって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている部分、すなわち、実施例を中心に行った。